

④日本国特許庁(JP)

⑤特許出願公開

⑥公開特許公報(A) 平1-104635

⑦Int.Cl.<sup>4</sup>

C 08 J  
9/26  
9/28

識別記号

序内整理番号

⑧公開 平成1年(1989)4月21日

8517-4F  
8517-4F

審査請求 有 発明の数 1 (全5頁)

⑨発明の名称 多孔質体の製造方法

⑩特許 昭62-262310

⑪出願 昭62(1987)10月16日

⑫発明者 岡田 雄一 兵庫県加古川市平岡町新在家2081-5

⑬発明者 福崎 裕延 兵庫県加古川市別府町新野辺1166-3

⑭出願人 多木化学株式会社 兵庫県加古川市別府町添町2番地

明細書

1. 発明の名称

多孔質体の製造方法

2. 特許請求の範囲

孔隙の重合体または孔隙とグリコール酸との共重合体を有機溶媒に溶解し、これに交換的に崩壊有機溶媒に不溶性で、且つ水溶性の充填物質を溶解後、次いでこれを固液化し、前記有機溶媒を除去した後、これに水を加えて充填物質を除去することからなる多孔質体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(本発明の利用分野)

本発明は、生分解性多孔質体の製造方法に関するものである。従来の技術

医療用の骨髄材料は、生体組織反応が極めて僅少であることが要求されており、近年、生体親和性材料として、ポリ乳酸、ポリグリコール酸等の

材料の医療面での応用例が数多く挙げられている。また、これらポリ乳酸、ポリグリコール酸等の材料は、生体内での分解性があることで、疎合点、疎結合剤用の骨髄材料で生体埋め込み型の材料として応用されている。

しかしながら、この材料を各種インプラント材料として加工を行った場合には、生体組織反応面で未だ完全なものとはいえない。その要因となる材料の形態、表面構造での改変が問題となっている。生体材料への組織の成長は、材料の孔径が20μmを超えると生じることが知られており、例えば、骨細胞の成長では、材料孔径が100~250μmであることが必要とされている。

その為に、生体材料の多孔質化の設計により、生体の炎症を減少することが試みられている。

従来、多孔質材料の製法として、孔隙、グリコール酸等のポリマーをトルエン等の有機溶媒に溶解し、これを乾燥する方法、また、一度に多孔質化の手段として用いられる複数乾燥法が知られている。

また、ポリ乳酸をクロロホルムに溶解し、これにジエン酸ナトリウム等を溶解したクロロホルム-エタノール混合液を加え、溶液を蒸発させ結晶化させた後、ジエン酸ナトリウムをエタノールで抽出除去する方法が知られている。(A.J.Pennings, Cellloid.Polya.Sci., 281, 477(1993))

しかし、これらの方によると、孔径が小さい多孔質体しか得られない上に、微量残存する溶媒を除去するために、高溫、長時間の熱処理を必要とし、結果としてポリマーの分離、収縮を生じ、また、微量残存する有機溶媒は生体組織の炎症を起こすことより問題となる。

また、前記Penningsらの方法によれば、ある程度の孔径調節は可能であるものの、溶媒物質の抽出に用い、エタノールによる長時間の抽出にも係わらず、完全には除去されないし、高溫での加热により、前記と同様にポリマーの分離、収縮を生じる。

更に、特開昭61-145150号では、乳液等の重合体をベンゼン等の有機溶媒に溶解し、この液を液結析出することにより生分解性のスポンジを得

ることを明示している。

しかしこの方法によれば、多孔化は可能であるものの、その孔径は小さく、数十μ程度であり、前述の骨組織の成長を目的とするような場合には使用できないばかりでなく、目的に応じた孔径調整が困難である。

従って、生体組織の成長性が材料の孔径に因ることが知られている現在に於いても、生体親和性、無害安全性に優れ、孔調節が可能な優れた多孔質体材料がまだ見出されていないのが現状である。(説明が解消しようとする問題点)

本発明者は、前記問題点を解決すべく、安全性の高い、また生体親和性に優れる材料の任意の孔調節が可能である、優れた生体分離性の多孔質体を得るべく研究検討を重ねた結果、本発明を完成せざるに至ったものである。

(問題点を解決するための手段)

即ち、本発明は孔隙の疊合または乳液とグリコール酸との共重合体は、L-、D-、DL-乳酸、グリコール酸を原料として合成したものであっても、あるいはL-、D-、DL-ラクチド、グリコリドを重合したものであっても良く、その重合に特段規定はない。

以下に、本発明の多孔質体の製造方法について更に詳述する。

#### (作用)

以下に、本発明の多孔質体の製造方法について更に詳述する。

本発明で使用する乳酸の重合体または乳液とグリコール酸との共重合体は、L-、D-、DL-乳酸、グリコール酸を原料として合成したものであっても、あるいはL-、D-、DL-ラクチド、グリコリドを重合したものであっても良く、その重合に特段規定はない。

また、その分子量は概ね5,000～200,000のものを使用する。

グリコール酸あるいはグリコリドは、生体内での分解性の面で、乳酸あるいはラクチドとの共重合体で用いることが好ましく、その組成比は、乳酸/グリコール酸モル比として、概ね40モル%以上である。

本発明では先ず、これらのポリマーを有機溶媒に溶解する。有機溶媒の種類は、オキサン、ピキシレン、ベンゼンを使用する。

この際のポリマーの濃度は、使用するポリマーの種類、組成比、分子量、また使用する有機溶媒の種類等により異なり特段規定できないが、有機溶媒に対するポリマー量が、概ね0.8～20質量%となる範囲で溶解する。

溶媒に溶解したポリマーは、次いでこれに実質的に前記有機溶媒に不溶性で、且つ水溶性の充填物質を添加混ぜる。

この充填物質としては、塩化カリウム、塩化ナトリウム等の水溶性の無機塩、しょ糖、ブドウ糖、D-マンニット等の糖類、セラチン等の蛋白質、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド等の水溶性高分子を用いることができるが、安全性、処理の容易さより、通常しょ糖を用いることが好ましい。

本発明では、この時使用するしょ糖等の添加物の投量により、多孔質体として所要する孔径を調

整できる点が特徴である。

即ち、孔径が大きな多孔質体を製造する場合には、添加物の粒度が大きくなるものを用い、また孔径が小さいものは添加物の粒度が小さいものを選択すればよく、その調査方法は至って容易なものである。後述物の使用量に関していえば、その使用量は、ポリマー量とこれを溶解した有機溶媒量の合量に対して、大抵2倍程度の添加物を使用する。

即ち、この使用割合は、ポリマーを溶解した有機溶媒液が、添加物粒子の空隙間を充分に満たす量であり、両者に過不足を生じると均質な多孔質体を得ることができない。

尚、本発明では生分解性多孔質として、例えばこれを骨摺材として用いる場合には、ヒドロキシアパタイトの粉体等を前記の添加物を添加混和する際に同時に添加すればよく、ヒドロキシアパタイト成分の含有と多孔質体であることで、骨摺材としては、極めて有効な生体内耐性を有するものとなる。

前記本発明の充填物質を添加し、次いでこれを

して得られた多孔質体を得ることができる。

#### (実験例)

以下に本発明の実験例を掲げて更に説明を行うが、本発明はこれらに限られるものではない。

尚、今は特に断わらない限り全て重量%を示す。

#### 実験例1

L-乳酸とグリコール酸との共重合体(L-乳酸49モル%、分子量 $1.5 \times 10^4$ )1.6gに1,4-ジオキサン(開梱化学細菌試薬)を加えて5%とし、これを加熱溶解した。

次いで、このポリマー液を蒸留水で冷却した後、これを粗粒状のしょゆ(粒子径約0.5mm)117gに充填したステンレスバット(20×20cm)に加え、しょゆとポリマー液が均一となったものを0℃で凍結させた。

凍結後、これを2時間、1mmHgで減圧乾燥し、乾燥後、27℃の水による膨脹してしょゆを抽出した。

比色定量法により、多孔質体からのしょゆの溶出が認められなくなるまでこの水による抽出操作を繰り返し、次いでこれを取り出し、ろ紙上で風乾

固化した後、添加した前述の有機溶媒を抽出する。固化の手段としては、通常、温度0~5℃で凍結を行なう。

また、有機溶媒の除去手段としては、凍結後に乾燥、もしくは常温で1~25mmHgの減圧下で行う。尚、この際に有機溶媒としてジオキサンを使用している場合には、この乾燥熱云技術は適度に行なえばよく、乾燥の水による添加物の融解操作等に、水との溶解度の高いジオキサンは完全に除去される。

尚、この場合には多孔質体は不純物となり、初回の多孔質体を溶解する場合に於いては有効である。

有機溶媒の除去後、しょゆ等の添加物を含むするこのポリマーに水を加え、混濁状態とし、これを数回洗浄し返すことにより、添加物を抽出除去する。

添加物の抽出除去後、提携した多孔質体を空気で風乾することにより、本発明の不純物を含むしない。調整された孔径を有する、生分解性材料と

して本発明の多孔質体を得た。

尚、しょゆの定量に用いた比色定量法は、フェノール-硫酸法(瓜谷那三郎、生物化学実験法I, p44、学会出版センター監修(1959))に基づき、485nmでの比色定量で行った。

また別に、上記1,4-ジオキサンに代えて、有機溶媒としてP-キシレン、ベンゼンを用いて同様に本発明の多孔質体を製造した。

更に、比較のために有機溶媒としてクロロホルムを使用し、同様に比較試品を製造した。

本発明品及び比較試品の孔径を電子顕微鏡により測定し、また気孔率を見渡比重と真比重から算出した。

これらの結果を表1表に示した。

表1表

	有機溶媒 種	孔 径 (μm)	気孔率 (%)	形 状
実験例	1,4-ジオキサン	100~200	57	1mm厚の「ツブ」状
	P-キシレン ベンゼン	100~200	57	"
比較例	700ml	20~60	53	塊状の多孔体

## 実験例 2

L-ラクタードの重合体(分子量 $2.8 \times 10^4$ )1.3gに1,4-ジオキサンを加えて49gとし、これを加熱溶解した。

次いで、このポリマー液を室温まで冷却した後、これを粗粒状のしょ錠(粒子径約0.5mm)100gを充填した100ml容ガラス瓶内圧容器(5mm $\times$ 7mm)に加え、しょ錠とポリマー液が均一となったものを0°Cで溶解させた。

凍結後、これを3時間、2mmHgで減圧乾燥し、乾燥後、70°Cの水に浸漬してしょ錠を抽出した。

この水による抽出操作を繰り返し、多孔質体からのしょ錠の溶出が認められなくなった後、次いでこれを取り出し、ろ紙上で風乾して本発明の多孔質体を得た。

また別に、上記しょ錠に代えて、添加物として塩化カリウム(関東化学会純試薬)、ポリビニルアルコール(日本合成化学工業製品、商品名KH-28)、ゼラチン(関東化学会純試薬)を用いて同様に本発明の多孔質体を製造した。

## 実験例 3

L-ラクタードの重合体(分子量 $7.2 \times 10^4$ )2.8gに1,4-ジオキサンを加えて100gとし、これを加熱溶解した。

次いで、このポリマー液を室温まで冷却した後、第3表に示した割合でポリマー液と粗粒状のしょ錠(粒子径約0.5mm)を混合し、均一となったものを0°Cで溶解させた。

凍結後、これを第3表に示した条件で1mmHgにて減圧乾燥し、乾燥後、27°Cの水に浸漬してしょ錠を抽出した。

比色定量法により、多孔質体からのしょ錠の溶出が認められなくなるまでこの水による抽出操作を繰り返し、次いでこれを取り出し、27°Cで2時間減圧乾燥して本発明の多孔質体を得た。

汎孔率を見掛け比容と真比重から算出し、結果を第3表に示した。

更に、比較のために、この添加物を使用しないで同様に操作を行い、比較例を製造した。

尚、抽出操作時の添加物の溶出の確認は、塩化カリウムは原子吸光光度法により、またポリビニルアルコールとゼラチンについては全有機炭素計による測定により行った。

本発明品及び比較例の孔径を電子顕微鏡法により測定し、また気孔率を見掛け比容と真比重から算出した。

これらの結果を第2表に示した。

第2表

	添 加 物		孔 径 (μm)	気孔率 (%)	多孔体の大きさ (mm $\times$ 高さcm)
	種類	粒子径(mm)			
実験例	しょ錠	0.5	100~200	92	4.6 $\times$ 4.5
	塩化カリウム	0.2	40~150	87	4.9 $\times$ 4.2
	PVA	0.5	200~500	39	4.2 $\times$ 4.1
	ゼラチン	1.0	300~800	76	3.0 $\times$ 4.2
比較例	無添加	---	1~5	46	2.4 $\times$ 3.3

注) PVA: 東洋化成K-873-5の時

第3表

ポリマー 液量(g)	しょ錠 量(g)	乾燥条件 (hr)	気孔率 (%)	形 状
9.8	21.5	乾燥せず	98	不規則状
10.0	22.5	"	98	"
9.5	16.8	1	97	スポンジ状
9.5	19.4	2	97	"
9.4	17.7	2	97	"

実験例 4

実験例 2 で、添加物としてショ糖を使用して作た本発明品と、添加物を使用しなかった比較例品を用いし、多孔液体のラット中での組織反応性を見た。

本発明及び比較例の多孔液体を厚さ 2mm、5 × 5cm 角のシート状に切削し、ラット皮下に埋め込んだところ、6 過間目に比較例品の方には異物巨細胞が現われたが、本発明品では全く個別に異常が見られなかった。

特許出願人 多木化学株式会社

Description

1. TITLE OF THE INVENTION

Process for preparing porous material

2. CLAIM FOR THE PATENT

A process for preparing a porous material, comprising:  
dissolving in an organic solvent a lactic acid polymer or a  
lactic acid-glycolic acid copolymer;  
solidifying the solution after adding a filler material which is  
substantially inert in the organic solvent and aqueous;  
and removing the filler material by adding water after removing  
the organic solvent.

3. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

(INDUSTRIAL APPLICATION FIELD)

The present invention relates to a process for preparing a biodegradable porous material, more particularly, a process for preparing a biodegradable porous material characterized in that it degrades and is eliminated in a certain period of time in vivo.

(PRIOR ART)

Prosthetic materials for medical applications are required to have extremely low biological tissue response. Materials such as polylactic acid and polyglycolic acid as biocompatible materials have been applied recently for medical

uses. Additionally, these materials such as polylactic acid and polyglycolic acid are biodegradable, and thus applied as bioimplantable materials for sutures, etc, orthopedic prosthetic materials, etc.

However, when such materials are processed as various implant materials, they are not yet complete in terms of biological tissue response, and thus an improvement of a shape of a material and a surface structure, which are factors thereof, has been targeted. It is known that growth of tissues into a biomaterial occurs when a pore size of the material exceeds 20  $\mu\text{m}$ . For example, a pore size of a material of 100-250  $\mu\text{m}$  is thought to be required for growth of bone cells.

For that reason, a decrease in inflammation in vivo is tried through investigation of biomaterials porous.

Conventionally as a process of preparing porous materials, a method in which a polymer of lactic acid or glycolic acid, etc., is dissolved in an organic solvent such as toluene and the solution is dried is known. A freeze drying method, which is generally used as means for making materials porous is also known.

Additionally, a method comprising dissolving polylactic acid in chloroform, adding thereto a chloroform-ethanol mixed liquid having sodium citrate, etc. dissolved therein, evaporating the solvents to crystallize, and then extracting and removing sodium citrate with ethanol is known (A.J. Pennings, Colloid. Poly. Sci., 261, 477 (1983)).

However, according to these methods, only porous materials having a small pore size are obtained, a heat

treatment at a high temperature and for a long period of time is required for removing trace amounts of solvents remained, and, as a result, a polymer is decomposed and shrinks, and furthermore trace amounts of organic solvents remained cause inflammation of biological tissues. Thus, the above are problems.

According to the above method of Pennings, a pore size can be controlled in a certain degree, but additives are not completely removed in spite of extraction of the additives with ethanol over a long period of time, and a polymer is decomposed and shrinks due to heating at a high temperature as in the above.

Japanese Patent Laid-Open No. 61-149160 discloses that a biodegradable sponge is obtained by dissolving a polymer of lactic acid, etc., in an organic solvent such as benzene and freeze-drying the resulting solution.

However, according to the method, a porous material can be obtained but the pore size is as small as about tens  $\mu\text{m}$ . Thus, the method cannot be used for the purpose of growth of bone cells as mentioned above, and further a pore size control for a desired purpose is difficult.

Therefore, even now when it is known that adhesive properties of biological tissues depend on pore size of a material, no porous materials excellent in biocompatibility and harmlessness/safety and controllable in pore have yet found.

#### (PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION)

The present inventors have made extensive studies to obtain a biodegradable porous material highly safe and

controllable in pore size for a material good in biocompatibility for solving the above problems. As a result, the present inventors completed the present invention.

(MEANS FOR SOLVING THE PROBLEMS)

That is, the present invention relates to a process for preparing a porous material, comprising: dissolving in an organic solvent a lactic acid polymer or a lactic acid-glycolic acid copolymer; solidifying the solution after adding a filler material which is substantially inert in the organic solvent and aqueous; and removing the filler material by adding water after removing the organic solvent.

(OPERATION)

The process for preparing a porous material of the present invention is further described in detail below.

The polymer of lactic acid or the copolymer of lactic acid and glycolic acid used in the present invention can be prepared by polymerizing L-, D-, DL- lactic acid or glycolic acid as a raw material or by polymerizing L-, D-, DL- lactide or glycolide. The preparation thereof is not particularly limited.

The molecular weight thereof used is about 5,000 to 200,000.

It is preferred that glycolic acid or glycolide be used in the form of a copolymer with lactic acid or lactide from the viewpoint of degradability in vivo, and the composition ratio thereof is about 40 mol% or more as a lactic acid/glycolic acid molar ratio.

In the present invention, such a polymer is first dissolved in an organic solvent. The organic solvent used is dioxane, p-xylene or benzene.

In this instance, a polymer concentration is changed according to a kind of the polymer used, the composition ratio, the molecular weight or a kind of the organic solvent used, etc., and thus is not particularly limited, but the polymer is dissolved in such a range that an amount of the polymer relative to the organic solvent is about 0.8 to 30 weight%.

Next, a filler material, which is substantially inert in the organic solvent and aqueous, is added to/mixed with the polymer dissolved in the solvent.

As the filler material, aqueous inorganic salts such as potassium chloride or sodium chloride; saccharides such as sucrose, glucose and D-mannitol; proteins such as gelatin, and aqueous synthetic polymers such as polyvinyl alcohol or polyacrylamide can be used, however, from the views of safety and easiness of handling, sucrose is usually preferable.

The present invention has the feature that a desired pore size of the porous material can be controlled based on a particle size of an additive, such as sucrose, used.

That is, in case a porous material having a large pore size is produced, additives having large particle sizes are used; and in case a porous material having a small pore size is produced, additives having small particle sizes can be selected. Thus, the control method is very easy. In respect to amounts of additives used, the additives are used is an amount by weight of about twice larger a total of an amount of the polymer and an amount of the organic solvent having the polymer dissolved therein.

That is, the proportion of use is such an amount that the organic solvent having the polymer dissolved therein

sufficiently fills air spaces among additive particles; and, when the both lack good balance, a homogeneous porous material cannot be obtained.

Meanwhile, in case the biodegradable porous material is used as, for example, a bone prosthetic material in the present invention, powder of hydroxyapatite or the like can be added simultaneously with the time of adding and mixing the above additives to obtain one having extremely effective characteristics in vivo as a bone prosthetic material due to an inclusion of the hydroxyapatite component and being a porous material.

The above filler material of the present invention is added, and next the resulting material is solidified, and then, the above organic solvent added is removed. As means for the solidification, freezing is usually conducted at a temperature of 0 to 5°C.

Additionally, as means for removing the organic solvent, the solvent is removed at a low temperature or an ordinary temperature under a reduced pressure of 1 to 25 mmHg after the freezing. Meanwhile, in case dioxane is used as the organic solvent here, such drying and removing operations can be moderately conducted, and dioxane highly soluble in water is completely removed at the time of the removing operation of the additives with water at the subsequent stage.

Meanwhile, in this instance, the porous material becomes non woven fabric-like, and it is effective in case a cloth-like porous material is desired.

After removing the organic solvent, water is added to this polymer containing additives such as sucrose to make a wet condition, and the additives are extracted and removed by repeating this operation several times.

The porous material of the present invention having no impurities and a controlled pore size and being good as a biodegradable material can be obtained by air-drying the wet porous material at room temperature after extracting and removing the additives.

(EXAMPLES)

Further explanations are described below by demonstrating examples of the present invention, but the present invention is not limited thereto. Meanwhile, all % represent weight% unless otherwise specified.

Example 1

1,4-dioxane (a reagent commercially available from KANTO CHEMICAL CO., INC.) was added to 1.0 g of a copolymer of L-lactic acid and glycolic acid (containing 49 mol% of L-lactic acid, having a molecular weight of  $1.5 \times 10^4$ ) to make 50 g, and the mixture was heated to dissolve the copolymer.

Next, this polymer solution was cooled to room temperature, and then charged in a stainless pat (20 x 20 cm) filled with 117 g of granular sucrose (particle size of about 0.5 mm), and the resulting homogeneous mixture of sucrose and the polymer solution was frozen at 0°C.

After freezing, the resultant was dried under a reduced pressure of 1 mmHg for 2 hours, and, after drying, this was immersed in water at 27°C to extract sucrose.

Such an extraction operation with water was repeated until an elution of sucrose from the porous material was not observed by a colorimetric determination method, and next, this was taken out and was air-dried on a filter paper to obtain a porous material of the present invention.

Meanwhile, the colorimetric determination method used for the quantitative determination of sucrose was conducted as a colorimetric determination at 486 nm based on the phenol-sulfuric acid method (by Ikuzo Uritani et al., Biological Chemistry Experimental Method I, p44, published by Association Publication Center (1969)).

Additionally, separately, the porous materials of the present invention were similarly prepared by using P-xylene or benzene as the organic solvent in place of the above 1,4-dioxane.

Furthermore, a Comparative Example product was similarly prepared by using chloroform as the organic solvent for comparison.

Pore sizes of the products of the present invention and the Comparative Example were measured by electron microscope observations, and porosity thereof was calculated based on apparent specific gravity and absolute specific gravity.

These results are shown at Table 1.

Table 1

	Kind of organic solvent	Pore size ( $\mu\text{m}$ )	Porosity (%)	Shape
Example	1,4-dioxane	100 - 300	97	Sponge-like having 2 mm thickness
	P-xylene	100 - 300	97	Sponge-like having 2 mm thickness
	Benzene	100 - 300	95	Sponge-like having 2 mm thickness
Comparative Example	Chloroform	25 - 60	53	Aggregated porous material

Example 2

1,4-dioxane was added to 1.3 g of a polymer of L-lactide (molecular weight of  $2.8 \times 10^4$ ) to make 49 g, and the mixture was heated to dissolve the polymer.

Next, this polymer solution was cooled to room temperature, and then charged in a 100 ml volume glass cylindrical container (5 cmφ × 7 cm) filled with 100 g of granular sucrose (particle size of about 0.5 mm), and the resulting homogeneous mixture of sucrose and the polymer solution was frozen at 0°C.

After freezing, the resultant was dried under a reduced pressure of 2 mmHg for 3 hours, and, after drying, this was immersed into water at 70°C to extract sucrose.

After such an extraction operation with water was repeated and an elution of sucrose from the porous material was not observed, this was taken out and was air-dried on a filter paper to obtain a porous material of the present invention.

Additionally, separately, the porous materials of the present invention were similarly prepared by using potassium chloride (a reagent commercially available from KANTO CHEMICAL CO., INC.), polyvinyl alcohol (trade name KH-20 commercially available from Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) or gelatin (a reagent commercially available from KANTO CHEMICAL CO., INC.) as the additive in place of the above sucrose.

Furthermore, a Comparative Example product was prepared by conducting similar operations using no additives for comparison.

Meanwhile, the elution of the additives at the time of the extraction operation was confirmed by atomic absorption spectrophotometry for potassium chloride and by a measurement

with a total organic carbon meter for polyvinyl alcohol and gelatin.

Pore sizes of the products of the present invention and the comparative example were measured by electron microscope observations, and porosity thereof was calculated based on apparent specific gravity and absolute specific gravity.

These results are shown at Table 2.

Table 2

	Additive		Pore size (μm)	Porosity (%)	Size of porous material (diameter × height cm)
	Kind	Particle size (mm)			
Example	Sucrose	0.5	100 - 300	92	4.8 × 4.5
	Potassium chloride	0.2	40 - 150	87	4.0 × 4.2
	PVA	0.3	200 - 500	90	4.2 × 4.1
	Gelatin	1.0	300 - 800	76	3.8 × 4.2
Comparative Example	No additives	---	1 - 5	46	2.4 × 3.3

Note) PVA: abbreviation of polyvinyl alcohol

### Example 3

1,4-dioxane was added to 2.0 g of a polymer of L-lactide (molecular weight of  $7.2 \times 10^4$ ) to make 100 g, and the mixture was heated to dissolve the polymer.

Next, this polymer solution was cooled to room temperature, and then the polymer solution and granular sucrose (about 0.5 mm of particle size) were mixed at a ratio shown at Table 3, and the resulting homogeneous mixture was frozen at 0°C.

After freezing, the resultant was dried under a reduced pressure of 1 mmHg under the conditions shown at Table 3, and, after drying, this was immersed into water at 27°C to extract sucrose.

Such an extraction operation with water was repeated until an elution of sucrose from the porous material was not observed by a colorimetric determination method, and next this was taken out and was dried under a reduced pressure at 70°C for 2 hours to obtain a porous material of the present invention.

Porosity thereof was calculated based on apparent specific gravity and absolute specific gravity. These results are shown at Table 3.

Table 3

Polymer liquid amount (g)	Sucrose amount (g)	Drying conditions (hr)	Porosity (%)	Shape
9.8	21.6	No drying	98	Non woven fabric-like
10.0	22.5	No drying	98	Non woven fabric-like
8.5	16.8	1	97	Sponge-like
9.5	19.4	2	97	Sponge-like
8.4	17.2	2	97	Sponge-like

Example 4

Tissue response of the porous materials were examined in rats by using the product of the present invention obtained by using sucrose as the additive and the product of the Comparative Example using no additive in Example 2.

The porous materials of the present invention and the comparative example were cut off into sheets having a thickness of 2 mm and 5 × 5 mm square and embedded in rats subcutaneously. As a result, foreign body giant cells were observed in week 6 for the product of the Comparative Example, but no abnormal cells were observed for the product of the present invention.